

Nouvelles molécules anti-infectieuses. Quelle place en médecine intensive réanimation pour le tédizolide, la ceftaroline et le ceftobiprole ?

New Drugs in Infectious Diseases. Which Place for Tedizolid, Ceftaroline, and Ceftobiprole in the ICU?

P.-E. Charles · A. Dargent · P. Andreu

Reçu le 25 janvier 2017 ; accepté le 8 mars 2017
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Résumé Bien qu'en recul, la persistance d'infections graves à bactéries Gram positif résistantes, telles que le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et le pneumocoque résistant à la pénicilline (PRP), incite à élargir la gamme des antibiotiques actifs à leur encontre, les glycopeptides ne devant rester l'unique recours. En effet, outre leur perte d'efficacité vis-à-vis du SARM, les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) sont régulièrement responsables d'épidémies hospitalières. Ainsi, la classe des Oxazolidinones s'est enrichie d'un nouveau membre, le tédizolide dont l'activité antimicrobienne couvre les Gram positif dont les SARM, les PRP et les ERV. Cette molécule pourrait être plus efficace et moins toxique que le linézolide, autorisant des durées d'administration plus longues. Elle n'est pour l'instant indiquée que pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous (IPTM). Les céphalosporines actives sur le SARM et dites de cinquième génération (C5G) sont également d'apparition récente. En plus d'une forte bactéricidie et d'un profil de tolérance satisfaisant, ces C5G se sont montrées intéressantes pour le traitement des pneumonies communautaires (ceftaroline), des pneumonies liées aux soins (ceftobiprole) et des IPTM. Malgré un spectre intéressant couvrant les bacilles Gram négatif dont *Pseudomonas aeruginosa* pour ce qui concerne le ceftobiprole, des données cliniques supplémentaires sont nécessaires avant de valider leur utilisation en réanimation compte tenu des contraintes pharmacocinétiques propres aux patients les plus sévères. Des schémas d'administration adaptés pourraient être nécessaires afin d'optimiser la pharmacodynamie de ces molécules.

Mots clés *Staphylococcus aureus* · Pneumonie · Méticillino-résistance · Tédizolide · Ceftaroline · Ceftobiprole

Abstract Although decreasing in the past years, severe infections caused by Gram-positive bacteria, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and penicillin-resistant pneumococci, remain a matter of concern. Indeed, there is a need for new antibiotics given the issues raised by the use of glycopeptides. Accordingly, in addition to possible loss of efficiency against MRSA and safety concerns, vancomycin-resistant enterococci are regularly responsible for significant outbreaks among hospitalized patients. In this context, the Oxazolidinone family has grown since tedizolid, the spectrum of which includes the above-mentioned resistant pathogens, has been successfully developed. Current data suggest that tedizolid could be more efficient and less toxic than linezolid, thus allowing longer durations of treatment. Indeed, although the drug is licensed only for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSIs), several clinical trials are currently ongoing. New cephalosporins owing antibacterial activity against MRSA have also appeared recently. In addition to a strong bactericidal activity and a favourable safety profile, these drugs have proven efficient for the treatment of infections involving Gram-positive agents, that is, community-acquired pneumonia (ceftaroline), health care-associated pneumonia (ceftobiprole), as well as ABSSSIs. In spite of a broad spectrum of activity covering Gram-negative bacteria including *Pseudomonas aeruginosa* (ceftobiprole only), clinical data are mandatory before expanding their use to the critically ill patients with pneumonia, given pharmacokinetic issues in this setting. Administration of these drugs should actually be optimized in order to make use of their whole efficiency.

P.-E. Charles (✉) · A. Dargent · P. Andreu
Service de réanimation médicale, hôpital François-Mitterrand
14, rue Gaffarel, F-21000 Dijon, France
e-mail : pierre-emmanuel.charles@chu-dijon.fr

P.-E. Charles · A. Dargent
UMR 1231, Inserm, équipe « Lipness »
7, boulevard Jeanne-d'Arc, F-21000 Dijon, France

Keywords *Staphylococcus aureus* · Pneumonia · Methicillin-resistance · Tedizolid · Ceftaroline · Ceftobiprole

Contexte

Les infections à bactéries Gram positif restent un problème fréquent en réanimation. Parmi elles, les infections à staphylocoques peuvent poser des difficultés thérapeutiques dans la mesure où malgré une franche diminution de la prévalence des souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) en France et en Europe, 15 à 25 % des souches sont concernées [1,2]. De plus, elles peuvent être particulièrement virulentes [3]. Bien que plus souvent responsable de pneumonie nosocomiale que communautaire, *S. aureus* est parfois suspecté dans ce contexte, en particulier lors des épidémies de grippe saisonnière qu'il surinfecte volontiers, avec le risque qu'il s'agisse d'une souche productrice de toxines, comme la leucocidine de Pantan-Valentine (PVL), parfois résistantes à la méticilline [4]. Prédire cette éventualité sur la base de critères cliniques est difficile, ce qui justifie la couverture empirique de ces souches.

Les glycopeptides ont longtemps été considérés comme les antibiotiques de référence pour le traitement des infections à bactéries Gram positif résistantes, notamment à SARM. Néanmoins, l'augmentation progressive de leurs concentrations minimales inhibitrices (CMI) vis-à-vis de la vancomycine a fait reconsidérer ce paradigme, allant même jusqu'à faire baisser les valeurs seuils différenciant les souches « sensibles » des souches « intermédiaires » (i.e. de 4 à 2 mg/l) [5]. De plus, des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), *Enterococcus faecium* essentiellement, sont régulièrement responsables d'épidémies nosocomiales en France, alors que ces souches sont endémiques, notamment aux États-Unis et au Royaume-Uni [6]. Par ailleurs, la bactéricidie des glycopeptides peut être lente à obtenir. La tolérance moyenne de ces antibiotiques, notamment sur le plan rénal, est également apparue comme un obstacle potentiel à leur utilisation [7]. Enfin, la production de toxines par les souches les plus virulentes de SARM ne peut être rapidement freinée par les glycopeptides, étant donné leur mode d'action (i.e. inhibition de la synthèse du peptidoglycane), compromettant parfois leur efficacité clinique [8].

De fait, de nouvelles molécules actives notamment sur les SARM ont vu le jour ces dernières années. Ainsi, le linézolide, premier représentant de la famille des Oxazolidinones, a montré une équivalence, voire une supériorité lors d'essais cliniques le comparant à la vancomycine, avec un profil de tolérance plus favorable, notamment pour ce qui concerne la néphrotoxicité [9]. Le tédizolide est venu récemment renforcer cette famille. Parallèlement, de nouvelles céphalosporines actives sur le SARM ont été développées. Qualifiées de céphalosporines de « 5^e génération », ces molécules sont actuellement représentées par la ceftaroline et le ceftobiprole.

Tédizolide

Présentation de la molécule

Structure et mécanisme d'action

Le tédizolide est la partie active du tédizolide phosphate, la prodrogue dont il dérive rapidement après passage systémique de la molécule, sous l'action de phosphatases endogènes [10]. Il s'agit du deuxième antibiotique membre de la famille des Oxazolidinones mis sur le marché après l'introduction du linézolide au début des années 2000.

À l'instar de ce dernier, le tédizolide reprend une structure polycyclique comprenant un cycle supplémentaire à l'une de ses extrémités, ainsi qu'un groupement hydroxyle au lieu d'un acétamide à l'autre. Le tédizolide est bactériostatique in vitro par inhibition de la synthèse protéique suite à sa liaison au domaine V de l'ARN ribosomal 23S de la sous-unité 50S du ribosome [11]. Cette liaison serait plus forte qu'avec le linézolide grâce au cycle supplémentaire expliquant les CMI plus basses [10]. Néanmoins, comme avec le linézolide, il existe des arguments expérimentaux en faveur d'une activité bactéricide in vivo.

Spectre d'activité et acquisition de résistances

Il s'agit des bactéries à Gram positif, dont essentiellement les streptocoques et les staphylocoques, mais aussi quelques anaérobies. Il faut bien sûr insister sur le fait que l'activité antibactérienne du tédizolide est conservée vis-à-vis de souches résistantes, qu'il s'agisse des SARM, des entérocoques résistants aux pénicillines, voire aux glycopeptides, ou encore de (rares) pneumocoques multirésistants [10].

De manière intéressante, les CMI critiques du tédizolide vis-à-vis de ces différentes espèces bactériennes sont inférieures à celles retenues pour le linézolide, suggérant une activité antibactérienne plus favorable [12].

Même après plus de dix ans d'utilisation, la résistance aux antibiotiques de la famille des Oxazolidinones reste un phénomène marginal. Il est néanmoins décrit chez le SARM, *E. faecium* (essentiellement chez des souches résistantes aux glycopeptides), mais surtout chez les staphylocoques coagulase-négative (SCN), *Staphylococcus epidermidis* en particulier [12–14]. L'augmentation de la CMI de ces souches vis-à-vis du linézolide (i.e. au-delà du seuil de 4 mg/l pour les staphylocoques et les entérocoques) peut être la conséquence d'une modification de la cible par mutation de l'une ou de plusieurs des copies du gène codant pour l'ARN ribosomal 23S (domaine V) et/ou de celui codant pour les protéines L3 ou L4 formant la sous-unité 50s. C'est l'accumulation de ces mutations qui peut conduire à la résistance au linézolide, et dans une moindre mesure au tédizolide [15]. En revanche, l'acquisition d'un plasmide contenant le gène *cfi*, phénomène

plus rare, peut rendre la souche résistante au linézolide, sans nécessairement compromettre l'activité du tédzolide.

Pharmacocinétique

La biodisponibilité du tédzolide est supérieure à 90 %, ce qui rend similaires les posologies orales et parentérales [16]. La dose quotidienne recommandée est de 200 mg. La longue demi-vie de la molécule permet une administration quotidienne unique. L'élimination est essentiellement hépatique, rénale dans une moindre mesure (moins de 20 %), rendant discutable son utilisation dans le traitement des infections urinaires.

Chez le volontaire sain, des concentrations élevées sont rapidement atteintes au niveau cutané et dans le tissu pulmonaire [17,18].

Il ne serait pas nécessaire d'après les données publiées (pharmacocinétique de population et études cas-témoins) de majorer les doses chez les patients obèses [19].

En termes d'interactions médicamenteuses, il convient de rappeler que la parenté de structure du linézolide avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) en contre-indique l'usage en association avec ces molécules mais aussi les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. De façon intéressante, cette interaction potentiellement dangereuse n'est pas retrouvée avec le tédzolide [20].

Efficacité anti-infectieuse

Modèles expérimentaux

Le tédzolide a été testé en comparaison au linézolide, et/ou à la vancomycine, dans des modèles d'infections de la peau et des tissus mous (IPTM) mais aussi de pneumonie.

Ainsi, il a été observé que l'administration humanisée de tédzolide était efficace et même bactéricide dans un modèle de pneumonie à pneumocoque utilisant des souches de sensibilités variables aux β -lactamines chez la souris, qu'elle soit neutropénique ou non, grâce notamment à l'atteinte de niveaux de concentrations élevées dans l'*epithelial lining fluid* (ELF) [21]. Dans un modèle murin de pneumonie à SARM chez la souris immunocompétente simulant également les concentrations pulmonaires (ELF) mesurées chez l'homme, il est apparu que le linézolide et le tédzolide étaient supérieurs à la vancomycine en termes de bactéricidie [22].

Dans les modèles d'infection de cuisse chez la souris, *S. aureus* est la bactérie la plus étudiée. Le tédzolide s'est montré au moins aussi efficace que les comparateurs, le linézolide et la vancomycine la plupart du temps [23–25]. Un travail original reposant sur un modèle murin d'infection de cathéters a montré que le tédzolide avait une activité anti-biofilm significative et qu'il était supérieur aux comparateurs en termes de réduction bactérienne, que la souche soit

méti-R ou méti-S, sachant qu'aucune β -lactamine n'était testée vis-à-vis de ces dernières souches [26]. De plus, ces données confirment que cet antibiotique peut être bactéricide in vivo, du moins en présence de polynucléaires neutrophiles chez l'hôte infecté.

En termes de pharmacodynamie, le principal déterminant de l'efficacité clinique du traitement par tédzolide serait l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (AUC) rapporté à la CMI du germe (AUIC), à l'instar de ce qui a déjà été rapporté pour le linézolide [24]. Ainsi, un rapport AUC/CMI supérieur ou égal à 3 serait prédictif d'une bonne réponse clinique et microbiologique, cet objectif semblant atteignable dans plus de 98 % des cas à la posologie standard pour une souche ayant une CMI inférieure ou égale à 0,5 mg/l [27].

À noter également l'absence d'effet inoculum significatif avec les Oxazolidinones, contrairement à ce qui est observé avec la vancomycine [28]. Il s'agit d'un élément supplémentaire en faveur de l'utilisation du tédzolide dans le traitement des infections pulmonaires, au cours desquelles la charge bactérienne est généralement élevée.

Études cliniques

Le tédzolide a pour l'instant été évalué pour le traitement des seules IPTM. Deux essais de phase 3, les études ESTABLISH 1 et 2, ont comparé le tédzolide (200 mg/j pendant six jours) au linézolide (600 mg deux fois par jour pendant dix jours) chez des patients présentant des infections cutanées peu sévères (érysipèle et cellulite dans la moitié des cas, abcès ou infection de plaies, sinon patients ayant des critères de sepsis ou de choc septique non inclus), documentées (60 % des cas) à Gram positif, dont une majorité (80 %) de *S. aureus* (40 % de SARM), producteur de PVL dans près de la moitié des cas [29,30]. La durée du traitement par le tédzolide fut fixée à six jours sur la base de données préliminaires publiée (essai de phase 2) montrant que c'était la durée moyenne requise pour obtenir la résolution des symptômes dans cette indication [31]. Le critère de jugement principal était la diminution de la taille de la lésion évaluée au troisième jour de traitement. Chacune de ces deux études, au design quasi similaire (voie orale exclusive dans la première, traitement initial intraveineux avec relais oral dans la seconde), réunissait plus de 300 patients dans chaque bras. Il s'agissait de patients plutôt jeunes, sans réelle comorbidité hormis l'obésité (30 %) ni signes de gravité, plus de la moitié étant traités en ambulatoire. Les bactériémies étaient très rares par ailleurs (moins de 5 %). La non-infériorité du tédzolide a été démontrée dans les deux études, avec un taux de succès (évolution favorable précoce) supérieur ou égal à 80 % dans chacun des deux groupes.

D'autres études de phase 3 sont néanmoins enregistrées. Ainsi, un essai clinique évaluant le tédzolide dans le

traitement des IPTM chez des patients hospitalisés, donc plus graves que dans les études précédentes, est en cours (NCT02991131). Surtout, une étude évaluant la molécule chez des patients souffrant de pneumopathie a également débuté (NCT02019420). Elle compare un traitement par sept jours de tédizolide à dix jours de linézolide chez des patients présentant une pneumonie nosocomiale supposée à Gram positif (sur la base du résultat de l'examen direct d'un prélèvement respiratoire), qu'elle soit ou non acquise sous ventilation mécanique. Il s'agit d'une étude internationale multicentrique de non-infériorité ayant pour critère de jugement principal la mortalité à j28.

Tolérance

Les essais cliniques sus-cités ont permis d'évaluer la tolérance du tédizolide administré pendant six jours au plus [29,30]. Les effets secondaires se sont avérés fréquents (plus de 40 % des patients), mais ils étaient mineurs dans l'immense majorité des cas (> 98 %). Il s'agissait essentiellement de troubles digestifs, à type de nausées le plus souvent. Grâce à la mise en commun des données issues des deux études, il apparaît que cet effet était plus fréquent avec le linézolide qu'avec le tédizolide (23 vs 16 %, respectivement ; $p < 0,05$) [32].

Le linézolide a été rendu coupable de manifestations plus sévères telles que des cas de thrombopénie et d'acidose lactique en rapport avec la toxicité intracellulaire de la substance (inhibition de la synthèse des protéines mitochondriales). Concernant la toxicité hématologique de ces molécules, rare et bénigne le plus souvent, elle est toutefois plus fréquente que dans les essais antérieurs évaluant le linézolide [33]. Cela pourrait résulter du fait que les patients inclus ici étant moins sévères, les concentrations plasmatiques atteintes sont supérieures du fait de volumes de distribution inférieurs. Cependant, lorsque le tédizolide est comparé au linézolide dans les études « ESTABLISH », le risque de toxicité est moindre avec la molécule la plus récente (6,4 vs 12,6 % respectivement ; $p < 0,05$), et ce indépendamment de la durée d'exposition qui de fait était plus brève avec le tédizolide qu'avec le linézolide, en raison du design expérimental. Cela pourrait traduire une moindre toxicité mitochondriale de la molécule la plus récente, laissant entrevoir la possibilité de traitements prolongés (i.e. au-delà de 28 jours, durée maximale recommandée pour le linézolide), l'innocuité de la molécule ayant été observée chez des volontaires sains [34].

Positionnement en réanimation

Indications reconnues

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) du tédizolide en France ne s'applique pour le moment qu'aux IPTM, ce

qui a priori en limite l'utilisation en réanimation. Néanmoins, il existe des raisons de penser que celle-ci pourrait s'étendre à d'autres infections à Gram positif et notamment aux pneumopathies, selon les résultats des études en cours.

Perspectives

D'après les recommandations récemment publiées de l'IDSA concernant les pneumopathies acquises à l'hôpital, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), la couverture du SARM est requise dès lors qu'il existe des facteurs de risque tels que l'isolement préalable d'un SARM chez le patient, une prévalence supérieure à 20 % dans l'unité ou encore l'exposition aux antibiotiques [35]. La vancomycine et le linézolide sont les deux molécules actuellement recommandées, la seconde devant être préférée en cas d'insuffisance rénale et/ou de risque néphrotoxique, situation fréquente en réanimation.

Comparé à son devancier, le tédizolide possède potentiellement quelques avantages. Comme cela a été détaillé précédemment, son activité antibactérienne est supérieure, notamment vis-à-vis des SARM. Il pourrait de plus rester actif sur des souches devenues résistantes au linézolide, ce qui est intéressant lorsque l'on voit émerger des souches de staphylocoque blanc résistantes, notamment dans les unités de réanimation où elles peuvent être à l'origine d'infections de cathéters [36,37].

Par ailleurs, l'efficacité de l'antibiotique au niveau pulmonaire pourrait être favorisée par les niveaux de concentrations élevées atteints dans ce compartiment tissulaire, à en croire les valeurs mesurées dans l'ELF [38]. Le linézolide a déjà montré sa supériorité par rapport à la vancomycine dans le traitement des pneumopathies à SARM, laissant augurer une bonne efficacité du tédizolide à en croire les CMI's plus basses observées avec cette dernière molécule [33]. Des études cliniques sont bien entendu requises afin de valider ces hypothèses. La prise en charge des infections de cathéters serait également une indication potentielle compte tenu de l'écologie de ces infections, du spectre de la molécule et des résultats obtenus dans les modèles animaux décrits précédemment.

Concernant la pharmacocinétique du tédizolide, elle serait plus favorable que celle de son prédécesseur. En effet, les données actuelles montrent que ni l'insuffisance rénale, ni l'insuffisance hépatique, ni l'hémodialyse n'impliqueraient de modification de la dose [27,39,40]. Ces résultats devraient néanmoins être confirmés par des études conduites spécifiquement chez des patients de réanimation, une large variabilité des concentrations plasmatiques avec un risque de sous-dosage ayant été rapporté avec le linézolide [41,42].

Enfin, le volume de perfusion requis par l'administration quotidienne de tédizolide est deux fois moins important que pour le linézolide, ce qui peut représenter un petit

avantage compte tenu de l'importance accordée actuellement à l'équilibration rapide du bilan hydrique chez les patients septiques [43].

Ceftaroline et ceftobiprole

Présentation des molécules

Structure et mécanisme d'action

Comme pour l'ensemble des β -lactamines, l'activité antibactérienne de ces nouvelles céphalosporines est bactéricide. Elle réside dans l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane par liaison aux protéines liant la pénicilline (PLP). L'originalité de ces molécules est liée à leur structure qui leur confère une affinité conservée pour certaines PLP « modifiées » telles que la PLP2a du SARM et la PLP2x de certains pneumocoques résistants aux pénicillines (PRP) [44,45]. Elles sont par ailleurs toutes deux administrées sous la forme de prodrogues, ceftaroline-fosamil et ceftobiprole-médocaril, respectivement activées par des phosphatases et des estérases endogènes.

Spectre d'activité et acquisition de résistance

Pour ce qui concerne les principaux Gram positif, selon l'EUCAST, la valeur seuil de CMI retenue actuellement pour définir la sensibilité d'une souche de *S. aureus* est de 2 mg/l pour le ceftobiprole et de 1 mg/l pour la ceftaroline. Pour le pneumocoque, ces seuils sont fixés à 0,5 et 0,25 mg/l, respectivement. En outre, seul le ceftobiprole serait actif à l'encontre d'*Enterococcus faecalis*, tandis qu'il existe une résistance intrinsèque chez *E. faecium*.

D'une manière générale, l'activité antibactérienne de la ceftaroline, ou du ceftobiprole, à l'égard de souches bactériennes d'origine respiratoire (i.e. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis*), est très souvent largement supérieure à celle mesurée avec une céphalosporine de troisième génération classique (CMI 90 % au moins 16 fois plus basses), habituellement recommandée pour la prise en charge empirique des pneumonies aiguës communautaires sévères [46]. Cela confère à ces molécules une puissante activité antibactérienne, y compris à l'égard des souches de pneumocoque résistant [47].

Plus précisément, la ceftaroline et le ceftobiprole se sont avérés également être très actifs à l'égard d'un large échantillon de 440 souches de *S. aureus* isolés en France dans des prélèvements respiratoires, qu'ils soient sensibles ou non à la méticilline [48]. Ainsi, la totalité des souches testées étaient rendues sensibles à l'un et l'autre de ces antibiotiques, à l'instar de ce qui était observé avec les autres molécules

anti-SARM testées (i.e. vancomycine, tigécycline, daptomycine et linézolide). Les CMI de ces β -lactamines étaient toutefois plus basses vis-à-vis des SASM que des SARM. De plus, l'activité antibactérienne en termes de CMI était encore meilleure avec la ceftaroline qu'avec le ceftobiprole. Ainsi, l'analyse d'un large échantillon de 8 437 souches de SARM responsables d'infections communautaires ou nosocomiales aux États-Unis (pneumonies, IPTM et bactériémies) a montré que la ceftaroline était active dans 100 % des cas (CMI 90 % à 1 mg/l).

Les SCN sont également bien sensibles à la ceftaroline et au ceftobiprole, qu'ils soient sensibles ou non à la méticilline d'après des données nord-américaines et européennes [49,50].

Par ailleurs, ces nouvelles céphalosporines possèdent une activité intéressante à l'égard des entérobactéries, à condition qu'elles ne produisent pas de β -lactamase à spectre élargi (β LSE) ni certaines céphalosporinases. Ainsi pour la ceftaroline, des taux de sensibilité variant de 90 à 100 % chez *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Klebsiella oxytoca* ont été rapportés [51]. De même, près de 80 % des entérobactéries, hors β LSE, seraient sensibles au ceftobiprole, des données comparables à ce qui est rapporté pour d'autres céphalosporines à spectre large (i.e. ceftazidime et céfépime). À la différence de la ceftaroline, le ceftobiprole possède par ailleurs une activité anti-Pseudomonas, permettant de couvrir deux tiers des souches isolées dans des études française et européenne [50,52].

Ces données ne doivent pas occulter le fait que des mécanismes de résistance ont été décrits, notamment chez le SARM. Ainsi, des mutations conduisant à des modifications du gène de la PLP2a, ou encore une hyperexpression de la PLP4 de moindre affinité pour ces céphalosporines, ont été mises en évidence et associées à des augmentations significatives des CMI correspondantes [53]. Il s'agit néanmoins d'observations réalisées sur des souches non cliniques soumises de façon répétée à des concentrations suboptimales d'antibiotique et en pratique, le risque de sélection de souches résistantes est théoriquement très faible.

Pharmacocinétique

Il a été observé chez le volontaire sain que les concentrations plasmatiques obtenues et la pénétration pulmonaire de la ceftaroline étaient comparables aux valeurs généralement rapportées pour les céphalosporines [54]. En effet, on observe rapidement dans l'ELF des concentrations d'antibiotique atteignant des valeurs proches de 25 % des taux plasmatiques mesurés simultanément [55]. Il en est de même pour ce qui concerne les concentrations sous-cutanées et musculaires, une pénétration de l'ordre de 25 % étant rapportée [56].

Efficacité anti-infectieuse

Modèles expérimentaux

Il s'agit principalement de modèles d'infection de cuisse chez la souris et de modèles de pneumonie réalisés chez la souris ou le lapin. Ces modèles ont permis d'établir l'efficacité *in vivo* des molécules mais aussi d'en évaluer les critères d'efficacité microbiologique d'un point de vue pharmacodynamique, indispensable à l'optimisation des doses chez l'homme.

Ainsi, dans un modèle lapin de pneumonie, un traitement humanisé par ceftaroline (i.e. reproduisant les concentrations atteintes chez l'homme recevant 600 mg toutes les 12 heures), s'est montré supérieur à la vancomycine et au linézolide à l'égard du SARM, mais aussi à la ceftriaxone lors d'une infection à PRP [8,57]. La ceftaroline tout comme le ceftobiprole se sont également avérés très efficaces en termes d'éradication microbienne et de survie dans un modèle de pneumonie à SARM, chez la souris immunocompétente ou neutropénique [58,59]. Le ceftobiprole s'est montré équivalent aux céphalosporines de troisième génération dans un modèle de pneumonie à entérobactérie dénuée de β LSE [60]. En revanche, il est important de noter que les taux de pénétration dans l'ELF de ces molécules dans les modèles murins étaient de 100 et de 69 % respectivement, des valeurs bien supérieures à celles observées chez le volontaire sain comme évoqué précédemment. La diffusion pulmonaire peut avoir été augmentée par l'inflammation mais, néanmoins, il convient d'interpréter ces résultats avec prudence.

Le modèle d'infection de cuisse par des espèces bactériennes sensibles chez la souris recevant un traitement humanisé, qu'il s'agisse de Gram positif ou d'entérobactéries, a également permis de montrer l'efficacité *in vivo* de ces nouvelles céphalosporines [61,62]. De plus, le ceftobiprole s'est montré équivalent au méropénème et supérieur au céfépime dans un modèle d'infection cutanée à *Pseudomonas aeruginosa* [63].

En termes de pharmacodynamie, les résultats de ces travaux expérimentaux suggèrent qu'un temps passé au-dessus de la CMI, compris entre 20 et 40 %, est une cible pertinente en termes de réponse microbiologique, car permettant de réduire d'au moins 1 log CFU la charge bactérienne pulmonaire [58,59,64]. Des analyses de population (simulation de Monte-Carlo) ont permis d'établir que, pour des CMIs de *S. aureus* et *S. pneumoniae* se définissant comme sensibles à la ceftaroline, ces objectifs pouvaient être atteints chez plus de 90 % des patients exposés aux posologies recommandées [65]. Il faut néanmoins souligner le fait que l'efficacité antibactérienne du ceftobiprole pourrait requérir des temps d'exposition supérieurs à l'encontre des bactéries à Gram négatif (e.g. 45 %), que des Gram positif (e.g. 20 %) [64].

Des modèles expérimentaux ont également été développés afin de tester ces molécules dans d'autres indications potentielles compte tenu de leur spectre d'activité antibactérienne. Ainsi, l'intérêt potentiel de la ceftaroline et du ceftobiprole a été montré dans des modèles lapin d'endocardite à SARM et à entérocoque, mais aussi de méningite et d'ostéomyélite [66–69]. Une supériorité de la ceftaroline vis-à-vis de la vancomycine, de la daptomycine et du linézolide en termes de bactéricidie a notamment été observée. Le ceftobiprole s'est par ailleurs montré équivalent, voire supérieur au céfépime dans un modèle de méningite à *E. coli*, *K. pneumoniae* et *H. influenzae* [70].

Enfin, des modèles *in vitro* ont montré que la ceftaroline possédait une activité antibactérienne intéressante puisque comparable à celle de la daptomycine et supérieure à la vancomycine ou à la tigécycline au sein du biofilm dans un modèle d'infection de cathéter à SARM [71].

Il a également été confirmé qu'il n'existait pas d'effet inoculum *in vivo* avec *S. aureus* lors d'un traitement par la ceftaroline ou le ceftobiprole, dans le modèle murin d'infection de cuisse, contrairement à ce qui pouvait être observé avec la vancomycine [28,72].

Études cliniques

La plupart des études s'intéressent au traitement des IPTM et des pneumonies, communautaires pour la ceftaroline, nosocomiales pour le ceftobiprole.

Les études de phase 3 « CANVAS » 1 et 2 ont montré la non-infériorité de la ceftaroline à la posologie « standard » (i.e. 600 mg toutes les 12 heures) en comparaison à l'association vancomycine–aztréonam. Les patients inclus (environ 700 patients randomisés dans chaque étude) présentaient une IPTM peu sévère, à type de cellulite ou d'abcès le plus souvent, documentée à *S. aureus* (dont 40 % de SARM) dans plus de la moitié des cas [73,74]. Les taux de réponse clinique et microbiologique étaient supérieurs à 90 %. Il est intéressant de noter que lorsque la réponse clinique au troisième jour de traitement était considérée comme critère de jugement, il apparaissait une différence significative au profit de la ceftaroline de l'ordre de 8 % [75].

Plus récemment, dans l'étude « COVERS », la ceftaroline à « fortes doses » (i.e. 600 mg toutes les huit heures) s'est montrée équivalente à l'association vancomycine–aztréonam chez des patients présentant une IPTM qualifiée de « compliquée » en raison de l'étendue de la lésion cutanée, de la présence de comorbidités et/ou de signes de réponse inflammatoire systémique [76]. Il s'agissait principalement de patients présentant une « cellulite » (plus de 50 % des cas), une infection du site opératoire ou un abcès cutané. *S. aureus* (dont un tiers de SARM) était de loin le principal germe retrouvé (217 isolats sur un effectif total de 761 patients inclus). En fait, les comorbidités étaient peu

fréquentes, la principale étant l'existence d'un diabète chez environ 15 % des patients. De plus, un SIRS n'était présent que dans 40 % des cas, et la fréquence d'une bactériémie inférieure à 5 %. Il ne s'agissait donc pas véritablement de patients sévères. De fait, les taux de réponse clinique et microbiologique étaient proches, voire supérieurs à 90 % dans les deux groupes.

Concernant les pneumonies, les études FOCUS 1 et 2 ont comparé la ceftaroline (600 mg toutes les 12 heures) à la ceftriaxone (1 g/24 heures) chez un total de 1 200 patients hospitalisés présentant une infection communautaire de gravité intermédiaire (exclusion des patients ayant des critères d'admission en réanimation) [77,78]. De façon intéressante, le taux de réponse clinique favorable lors de la visite d'évaluation s'est avéré significativement supérieur (+8 % dans la population cliniquement évaluable) dans le groupe ceftaroline, bien qu'il s'agisse d'études de non-infériorité. Lorsqu'elles étaient documentées (moins de 15 % des cas), ces pneumonies étaient causées dans les mêmes proportions par des Gram positif (pneumocoque en tête), que des Gram négatif. Des résultats similaires ont été obtenus dans un autre essai de phase 3 de design similaire, ayant inclus plus de 800 patients asiatiques [79]. L'efficacité de la ceftaroline semble donc supérieure à celle du comparateur, comme illustré par la mesure du temps nécessaire à l'atteinte des critères cliniques d'amélioration, significativement plus court sous ceftaroline [80].

Le ceftobiprole (500 mg toutes les huit heures) a été évalué chez des patients présentant une pneumonie nosocomiale lors d'un essai de phase 3 dont le comparateur était l'association ceftazidime (2 g toutes les huit heures)–linézolide (600 mg toutes les 12 heures) [81]. Près de 800 patients ont été inclus dont 210 présentaient une PAVM ; il s'agissait d'une étude de non-infériorité. Chez les patients cliniquement évaluables, le taux de réponse était similaire, autour de 70 %, dans les deux groupes. L'analyse du sous-groupe prédéfini « PAVM » a cependant montré l'infériorité clinique du ceftobiprole par rapport au comparateur (38 vs 56 % dans le groupe non ventilé). La population microbiologiquement évaluable représentait plus de deux tiers des patients, dont 50 % de Gram négatif et 35 % de Gram positif. De façon surprenante, *P. aeruginosa* n'était que rarement isolé (13 %), suggérant l'existence d'un biais de sélection. Le taux d'éradication microbiologique était comparable dans les deux groupes hors PAVM, de l'ordre de 65 % [82]. Il existait toutefois un avantage significatif avec le ceftobiprole en cas de pneumonie documentée à *S. aureus* [81].

Enfin, au cours d'une étude rétrospective américaine non comparative incluant 211 patients ayant présenté une bactériémie à SARM traitée par ceftaroline (≥ 72 heures), un taux de réponse clinique proche de 70 % a été observé, démontrant l'intérêt potentiel de cette substance dans cette indication hors AMM [83].

Tolérance

Les rares effets indésirables sévères décrits avec la ceftaroline sont la toxicité hématologique et les phénomènes allergiques. Il existe également un risque de crystallurie et d'élévation des enzymes musculaires [44]. Les grands essais randomisés ont cependant permis d'établir que le profil de tolérance de ces molécules était comparable à celui des autres céphalosporines. Ainsi, les données des études CANVAS font état d'un taux d'effet indésirable sérieux, inférieur à 5 %, similaire au comparateur [84]. Il en est de même pour le ceftobiprole, le taux d'effets indésirables étant de 25 % dans le principal essai de phase 3, similaire à ce qui était observé chez les patients traités par ceftazidime [81].

Toutefois, des cas de neutropénie profonde réversible à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez des patients traités de façon prolongée par la ceftaroline, pour des indications généralement hors AMM [85]. Le risque de développer une telle intolérance serait de 14 % pour une durée de traitement supérieure à deux semaines, et de 21 % au-delà de trois semaines.

Positionnement en réanimation

Indications reconnues

La ceftaroline a obtenu l'AMM pour le traitement des pneumonies communautaires ainsi que pour les IPTM. En plus de ces dernières, le ceftobiprole est lui agréé pour le traitement des pneumonies associées aux soins, à l'exception des PAVM.

Perspectives

Le spectre anti-Gram positif étendu de ces nouvelles céphalosporines et leur efficacité dans les modèles expérimentaux et les études cliniques en font des molécules potentiellement très intéressantes pour la prise en charge des patients sévères hospitalisés en réanimation.

Les prévalences actuellement faibles du SARM comme du pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline en France n'en font cependant pas nécessairement des agents de première intention si seul leur spectre est considéré. Il s'agit néanmoins d'alternatives à la vancomycine et au linézolide, grâce notamment à une bactéricidie probablement supérieure et à l'absence d'effet inoculum en comparaison à ces molécules qui font actuellement figure de références dans la prise en charge des infections à SARM.

De plus, le spectre du ceftobiprole, étendu à certains pathogènes respiratoires dont *P. aeruginosa*, pourrait être utilisé en première intention en probabiliste chez les patients présentant une pneumopathie associée aux soins, permettant de faire l'économie d'une bithérapie et d'épargner

l'utilisation des glycopeptides et des Oxazolidinones. En effet, l'exposition à cette dernière classe d'antibiotique est associée à un risque d'émergence de souches de SCN résistantes à ses molécules. Ainsi, ces nouvelles céphalosporines permettent une diversification de l'offre antibiotique à l'égard des bactéries à Gram positif les plus difficiles à traiter, ce qui pourrait conduire à une moindre pression de sélection.

Leur profil de tolérance favorable est également un avantage incontestable en réanimation, notamment pour ce qui concerne la néphrotoxicité.

Il faut néanmoins rester prudent chez les patients les plus sévères, dans la mesure où le ceftobiprole administré selon le schéma posologique classique (i.e. 500 mg toutes les huit heures) s'est révélé être inférieur au comparateur dans le sous-groupe des patients souffrant de PAVM [81]. D'après les études expérimentales, et le relativement faible taux de pénétration pulmonaire, il est vraisemblable qu'il s'agisse de la conséquence d'une sous-exposition du compartiment pulmonaire au ceftobiprole et donc d'un temps au-dessus de la CMI du germe devenu insuffisant. Il est en effet décrit que la ventilation mécanique est associée à une augmentation du volume de distribution d'un certain nombre de médicaments et notamment des antibiotiques, pouvant conduire à leur sous-dosage [86]. C'est pourquoi des travaux devraient être spécifiquement conduits chez des patients ventilés mécaniquement, compte tenu de la grande efficacité intrinsèque de ces substances, en ayant recours à des posologies plus importantes (e.g. 1 g toutes les huit heures). De la même manière, le schéma d'administration de la ceftaroline devrait probablement être optimisé chez les patients de réanimation, au moins les plus sévères, en réduisant l'intervalle entre deux doses de 12 à 8 heures, permettant là encore de majorer le temps au-dessus de la CMI et donc d'augmenter l'efficacité microbiologique et clinique.

Enfin, ces nouvelles céphalosporines pourraient devenir des recours intéressants chez les patients présentant des bactériémies persistantes à SARM ou SCN, avec ou sans endocardite, après échec d'autres traitements de première intention tels que la daptomycine, comme cela a été décrit dans les séries de cas publiées [87].

Conclusion

Sans apporter de changements révolutionnaires, l'apparition des nouvelles molécules antibiotiques sur le marché présentées dans cette revue doit être prise en considération. En effet, le manque d'innovations thérapeutiques récentes dans ce domaine incite à rechercher une place pour chacune d'entre elles. Pour ce qui concerne le traitement des infections à Gram positif, et notamment des infections à SARM, les besoins ne sont certes pas majeurs en France, mais il est réconfortant de pouvoir compter sur des molécules autres

que les glycopeptides, notamment en raison de leur lourdeur d'utilisation, de leur toxicité potentielle et de la réduction observée de leur efficacité ces dernières décennies. De plus, la bonne diffusion pulmonaire de ces nouveaux antibiotiques, et notamment du tédizolide, en fait potentiellement une molécule de choix dans le traitement des pneumonies, principales causes de sepsis chez les patients de réanimation, sous réserve que l'étude clinique en cours démontre son intérêt dans ce contexte. Une véritable bactéricidie, une meilleure tolérance et un volume de perfusion allégé pourraient la placer devant le linézolide au sein de cette classe d'antibiotiques. Les nouvelles céphalosporines de cinquième génération permettent d'allier l'efficacité antimicrobienne et la bonne tolérance des β -lactamines à un spectre couvrant les bactéries à Gram positif habituellement résistantes à cette classe. De plus, surtout pour le ceftobiprole, le spectre couvre un certain nombre de pathogènes Gram négatif potentiellement responsables de pneumopathie, raison pour laquelle cette molécule pourrait avoir une place de choix dans le traitement empirique de ces infections lorsqu'il existe un risque de SARM. Il convient néanmoins de vérifier cette efficacité chez les patients ventilés en testant des posologies plus élevées que dans les études publiées.

Liens d'intérêts : le Pr Charles déclare avoir fait partie de *board* de MSD France et avoir reçu des honoraires de la part de ce laboratoire pour des lectures.

Références

1. Wilson J, Guy R, Elgohari S, Sheridan E, Davies J, Lamagni T, Pearson A, (2011) Trends in sources of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: data from the National mandatory surveillance of MRSA bacteraemia in England, 2006–2009. *J Hosp Infect* 79: 211–217
2. Chastre J, Blasi F, Masterton RG, Rello J, Torres A, Welte T, (2014) European perspective and update on the management of nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect* 20: 19–36
3. Haque NZ, Arshad S, Peyrani P, Ford KD, Perri MB, Jacobsen G, Reyes K, Scerpella EG, Ramirez JA, Zervos MJ, (2012) Analysis of pathogen and host factors related to clinical outcomes in patients with hospital-acquired pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 50: 1640–1644
4. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, Balk RA, Fakhran SS, Chappell JD, Casimir G, Courtney DM, Trabue C, Waterer GW, Bramley A, Magill S, Jain S, Edwards KM, Grijalva CG, (2016) *Staphylococcus aureus* community-acquired Pneumonia: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *Clin Infect Dis* 63: 300–309
5. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL, (2012) The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 54: 755–771
6. Satilmis L, Vanhems P, Benet T, (2016) Outbreaks of vancomycin-resistant enterococci in hospital settings: a systematic review and

- calculation of the basic reproductive number. *Infect Control Hosp Epidemiol* 37: 289–294
7. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP, (2013) Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain trough between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 734–744
 8. Croisier-Bertin D, Hayez D, Da Silva S, Labrousse D, Biek D, Badiou C, Dumitrescu O, Guerard P, Charles PE, Piroth L, Lina G, Vandenesch F, Chavanet P, (2014) In vivo efficacy of ceftazolin–fosamil in a methicillin-resistant Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* rabbit pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 58: 1855–1861
 9. An MM, Shen H, Zhang JD, Xu GT, Jiang YY, (2013) Linezolid versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 41: 426–433
 10. Burdette SD, Trotman R, (2015) Tedizolid: the first once-daily Oxazolidinone class antibiotic. *Clin Infect Dis* 61: 1315–1321
 11. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL, (1998) The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 3251–3255
 12. Pfaller MA, Flamm RK, Jones RN, Farrell DJ, Mendes RE, (2016) Activities of tedizolid and linezolid determined by the reference broth microdilution method against 3,032 Gram-positive bacterial isolates collected in Asia-Pacific, Eastern Europe, and Latin American countries in 2014. *Antimicrob Agents Chemother* 60: 5393–5399
 13. Mendes RE, Deshpande LM, Jones RN, (2014) Linezolid update: stable in vitro activity following more than a decade of clinical use and summary of associated resistance mechanisms. *Drug Resist Updat* 17: 1–12
 14. Klupp EM, Both A, Belmar-Campos C, Buttner H, König C, Christopheit M, Christner M, Aepfelbacher M, Rohde H, (2016) Tedizolid susceptibility in linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 35: 1957–1961
 15. Silva-Del Toro SL, Greenwood-Quaintance KE, Patel R, (2016) In vitro activity of tedizolid against linezolid-resistant staphylococci and enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 85: 102–104
 16. Ong V, Flanagan S, Fang E, Dreskin HJ, Locke JB, Bartizal K, Prokocimer P, (2014) Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug tedizolid phosphate. *Drug Metab Dispos* 42: 1275–1284
 17. Sahre M, Sabarinath S, Grant M, Seubert C, Deanda C, Prokocimer P, Derendorf H, (2012) Skin and soft tissue concentrations of tedizolid (formerly torezolid), a novel oxazolidinone, following a single oral dose in healthy volunteers. *Int J Antimicrob Agents* 40: 51–54
 18. Housman ST, Pope JS, Russomanno J, Salerno E, Shore E, Kuti JL, Nicolau DP, (2012) Pulmonary disposition of tedizolid following administration of once-daily oral 200-milligram tedizolid phosphate in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 2627–2634
 19. Pai MP, (2016) Pharmacokinetics of tedizolid in morbidly obese and covariate-matched nonobese adults. *Antimicrob Agents Chemother* 60: 4585–4589
 20. Flanagan S, Bartizal K, Minassian SL, Fang E, Prokocimer P, (2013) In vitro, in vivo, and clinical studies of tedizolid to assess the potential for peripheral or central monoamine oxidase interactions. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 3060–3066
 21. Abdelraouf K, Nicolau DP, (2017) Comparative in vivo efficacies of tedizolid in neutropenic versus immunocompetent murine *Streptococcus pneumoniae* lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother pii: e01957-16*
 22. Tessier PR, Keel RA, Hagihara M, Crandon JL, Nicolau DP, (2012) Comparative in vivo efficacies of epithelial lining fluid exposures of tedizolid, linezolid, and vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a mouse pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 2342–2346
 23. Keel RA, Tessier PR, Crandon JL, Nicolau DP, (2012) Comparative efficacies of human simulated exposures of tedizolid and linezolid against *Staphylococcus aureus* in the murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 4403–4407
 24. Louie A, Liu W, Kulawy R, Drusano GL, (2011) In vivo pharmacodynamics of torezolid phosphate (TR-701), a new oxazolidinone antibiotic, against methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in a mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 3453–3460
 25. Drusano GL, Liu W, Kulawy R, Louie A, (2011) Impact of granulocytes on the antimicrobial effect of tedizolid in a mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 5300–5305
 26. Bayer AS, Abdelhady W, Li L, Gonzales R, Xiong YQ, (2016) Comparative efficacies of tedizolid phosphate, linezolid, and vancomycin in a murine model of subcutaneous catheter-related biofilm infection due to methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 60: 5092–5096
 27. Flanagan S, Passarell J, Lu Q, Fiedler-Kelly J, Ludwig E, Prokocimer P, (2014) Tedizolid population pharmacokinetics, exposure response, and target attainment. *Antimicrob Agents Chemother* 58: 6462–6470
 28. Lee DG, Murakami Y, Andes DR, Craig WA, (2013) Inoculum effects of ceftobiprole, daptomycin, linezolid, and vancomycin with *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* at inocula of 10(5) and 10(7) CFU injected into opposite thighs of neutropenic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 1434–1441
 29. Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, De Anda C, Prokocimer P, (2014) Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 14: 696–705
 30. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A, (2013) Tedizolid phosphate vs. linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA* 309: 559–569
 31. Prokocimer P, Bien P, Surber J, Mehra P, DeAnda C, Bulitta JB, Corey GR, (2011) Phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging study evaluating the safety, tolerability, population pharmacokinetics, and efficacy of oral torezolid phosphate in patients with complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 583–592
 32. Shorr AF, Lodise TP, Corey GR, De Anda C, Fang E, Das AF, Prokocimer P, (2015) Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 59: 864–871
 33. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, McGee WT, Reisman A, Chastre J, (2012) Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 54: 621–629
 34. Lodise TP, Bidell MR, Flanagan SD, Zasowski EJ, Minassian SL, Prokocimer P, (2016) Characterization of the haematological profile of 21 days of tedizolid in healthy subjects. *J Antimicrob Chemother* 71: 2553–2558
 35. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O’Grady NP, Bartlett JG, Carratala J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL, (2016) Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the

- Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 63: e61–e111
36. Long KS, Vester B, (2012) Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 603–612
 37. Mendes RE, Flamm RK, Hogan PA, Ross JE, Jones RN, (2014) Summary of linezolid activity and resistance mechanisms detected during the 2012 LEADER surveillance program for the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 58: 1243–1247
 38. Lodise TP, Drusano GL, (2014) Use of pharmacokinetic/pharmacodynamic systems analyses to inform dose selection of tedizolid phosphate. *Clin Infect Dis* 58: S28–S34
 39. Flanagan S, Prokocimer P, (2016) Reduction in tedizolid plasma exposure among end-stage renal disease patients undergoing dialysis is explained by variations in ideal body weight. *Antimicrob Agents Chemother* 60: 3246–3247
 40. Flanagan S, Minassian SL, Morris D, Ponnuraj R, Marbury TC, Alcorn HW, Fang E, Prokocimer P, (2014) Pharmacokinetics of tedizolid in subjects with renal or hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 58: 6471–6476
 41. Taubert M, Zoller M, Maier B, Frechen S, Scharf C, Holdt LM, Frey L, Vogeser M, Fuhr U, Zander J, (2016) Predictors of inadequate linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 60: 5254–5261
 42. Zoller M, Maier B, Hornuss C, Neugebauer C, Dobbeler G, Nagel D, Holdt LM, Bruegel M, Weig T, Grabein B, Frey L, Teupser D, Vogeser M, Zander J, (2014) Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 18: R148
 43. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL, Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients I, (2008) A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 12: R74
 44. Kanafani ZA, Corey GR, (2009) Ceftaroline: a cephalosporin with expanded Gram-positive activity. *Future Microbiol* 4: 25–33
 45. Zhanel GG, Lam A, Schweizer F, Thomson K, Walkty A, Rubinstein E, Gin AS, Hoban DJ, Noreddin AM, Karlowsky JA, (2008) Ceftobiprole: a review of a broad-spectrum and anti-MRSA cephalosporin. *Am J Clin Dermatol* 9: 245–254
 46. Biedenbach DJ, Iaconis JP, Sahn DF, (2016) Comparative in vitro activities of ceftaroline and ceftriaxone against bacterial pathogens associated with respiratory tract infections: results from the AWARE surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 71: 3459–3464
 47. Pfaller MA, Mendes RE, Castanheira M, Flamm RK, Jones RN, Sader HS, (2016) Ceftaroline activity tested against bacterial isolates causing community-acquired respiratory tract infections and skin and skin structure infections in pediatric patients from United States hospitals: 2012–2014. *Pediatr Infect Dis J* [in press]
 48. Hodille E, Delouere L, Bouveyron C, Meugnier H, Bes M, Tristan A, Laurent F, Vandenesch F, Lina G, Dumitrescu O, (2016) In vitro activity of ceftobiprole on 440 *Staphylococcus aureus* strains isolated from bronchopulmonary infections. *Med Mal Infect* 47: 152–157
 49. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Streit JM, Mendes RE, Jones RN, (2016) Antimicrobial activity of ceftaroline and comparator agents when tested against numerous species of coagulase-negative *Staphylococcus* causing infection in US hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 85: 80–84
 50. Rossolini GM, Dryden MS, Kozlov RS, Quintana A, Flamm RK, Lauffer JM, Lee E, Morrissey I, Group CS, (2011) Comparative activity of ceftobiprole against Gram-positive and Gram-negative isolates from Europe and the Middle East: the CLASS study. *J Antimicrob Chemother* 66: 151–159
 51. Karlowsky JA, Biedenbach DJ, Bouchillon SK, Hackel M, Iaconis JP, Sahn DF, (2016) In vitro activity of ceftaroline against bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue and respiratory tract infections in African and Middle Eastern countries: AWARE global surveillance Program 2012–2014. *Diagn Microbiol Infect Dis* 86: 194–199
 52. Lascols C, Legrand P, Merens A, Leclercq R, Muller-Serieys C, Drugeon HB, Kitzis MD, Reverdy ME, Roussel-Delvallez M, Moubareck C, Bremont S, Miara A, Gjoklaj M, Soussy CJ, (2011) In vitro antibacterial activity of ceftobiprole against clinical isolates from French teaching hospitals: proposition of zone diameter breakpoints. *Int J Antimicrob Agents* 37: 235–239
 53. Lahiri SD, Alm RA, (2016) Potential of *Staphylococcus aureus* isolates carrying different PBP2a alleles to develop resistance to ceftaroline. *J Antimicrob Chemother* 71: 34–40
 54. Boselli E, Breilh D, Rimmele T, Poupelin JC, Saux MC, Chasard D, Allaouchiche B, (2004) Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 30: 989–991
 55. Riccobene TA, Pushkin R, Jandourek A, Knebel W, Khariton T, (2016) Penetration of ceftaroline into the epithelial lining fluid of healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 60: 5849–5857
 56. Matzneller P, Lackner E, Lagler H, Wulkersdorfer B, Osterreicher Z, Zeitlinger M, (2016) Single- and repeated-dose pharmacokinetics of ceftaroline in plasma and soft tissues of healthy volunteers for two different dosing regimens of ceftaroline–fosamil. *Antimicrob Agents Chemother* 60: 3617–3625
 57. Croisier-Bertin D, Piroth L, Charles PE, Larribeau A, Biek D, Ge Y, Chavanet P, (2011) Ceftaroline versus ceftriaxone in a highly penicillin-resistant pneumococcal pneumonia rabbit model using simulated human dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 3557–3563
 58. Laohavaleeson S, Tessier PR, Nicolau DP, (2008) Pharmacodynamic characterization of ceftobiprole in experimental pneumonia caused by phenotypically diverse *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 2389–2394
 59. Bhalodi AA, Crandon JL, Biek D, Nicolau DP, (2012) Efficacy of ceftaroline–fosamil in a staphylococcal murine pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 6160–6165
 60. Rouse MS, Hein MM, Anguita-Alonso P, Steckelberg JM, Patel R, (2006) Ceftobiprole medocaril (BAL5788) treatment of experimental *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter cloacae*, and *Klebsiella pneumoniae* murine pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 55: 333–336
 61. Keel RA, Crandon JL, Nicolau DP, (2011) Efficacy of human simulated exposures of ceftaroline administered at 600 milligrams every 12 hours against phenotypically diverse *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 4028–4032
 62. Housman ST, Keel RA, Crandon JL, Williams G, Nicolau DP, (2012) Efficacy of human simulated exposures of ceftaroline against phenotypically diverse Enterobacteriaceae isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 2576–2580
 63. Fernandez J, Hilliard JJ, Abbanat D, Zhang W, Melton JL, Santoro CM, Flamm RK, Bush K, (2010) In vivo activity of ceftobiprole in murine skin infections due to *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 116–125
 64. Craig WA, Andes DR, (2008) In vivo pharmacodynamics of ceftobiprole against multiple bacterial pathogens in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 3492–3496
 65. Van Wart SA, Ambrose PG, Rubino CM, Khariton T, Riccobene TA, Friedland HD, Critchley IA, Bhavnani SM, (2014) Pharmacokinetic–pharmacodynamic target attainment analyses to evaluate in vitro susceptibility test interpretive criteria for ceftaroline

- against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 58: 885–891
66. Jacqueline C, Amador G, Batard E, Le Mabecque V, Miegerville AF, Biek D, Caillon J, Potel G, (2011) Comparison of ceftaroline–fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental rabbit endocarditis model caused by methicillin-susceptible, methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 66: 863–866
 67. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, Miegerville AF, Ge Y, Biek D, Batard E, Potel G, (2009) In vivo activity of a novel antimethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin, ceftaroline, against vancomycin-susceptible and -resistant *Enterococcus faecalis* strains in a rabbit endocarditis model: a comparative study with linezolid and vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 53: 5300–5302
 68. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, Miegerville AF, Hamel A, Bugnon D, Ge JY, Potel G, (2007) In vivo efficacy of ceftaroline (PPI-0903), a new broad-spectrum cephalosporin, compared with linezolid and vancomycin against methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a rabbit endocarditis model. Antimicrob Agents Chemother 51: 3397–3400
 69. Tattevin P, Basuino L, Bauer D, Diep BA, Chambers HF, (2010) Ceftobiprole is superior to vancomycin, daptomycin, and linezolid for treatment of experimental endocarditis in rabbits caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 54: 610–613
 70. Stucki A, Cottagnoud M, Acosta F, Egerman U, Lauffer J, Cottagnoud P, (2012) Evaluation of ceftobiprole activity against a variety of Gram-negative pathogens, including *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (beta-lactamase positive and beta-lactamase negative), and *Klebsiella pneumoniae*, in a rabbit meningitis model. Antimicrob Agents Chemother 56: 921–925
 71. Meeker DG, Beenken KE, Mills WB, Loughran AJ, Spencer HJ, Lynn WB, Smeltzer MS, (2016) Evaluation of antibiotics active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* based on activity in an established biofilm. Antimicrob Agents Chemother 60: 5688–5694
 72. So W, Crandon JL, Zhanel GG, Nicolau DP, (2014) Comparison of in vivo and in vitro pharmacodynamics of a humanized regimen of 600 milligrams of ceftaroline–fosamil every 12 hours against *Staphylococcus aureus* at initial inocula of 10^6 and 10^8 CFU per milliliter. Antimicrob Agents Chemother 58: 6931–6933
 73. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T, CANVAS 2 investigators, (2010) CANVAS 2: the second phase 3, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline–fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother 65: iv53–iv65
 74. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T, CANVAS 1 investigators, (2010) CANVAS 1: the first phase 3, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline–fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother 65: iv41–iv51
 75. Friedland HD, O’Neal T, Biek D, Eckburg PB, Rank DR, Llorens L, Smith A, Witherell GW, Laudano JB, Thye D, (2012) CANVAS 1 and 2: analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline–fosamil versus vancomycin plus aztreonam in treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. Antimicrob Agents Chemother 56: 2231–2236
 76. Dryden M, Zhang Y, Wilson D, Iaconis JP, Gonzalez J, (2016) A phase 3, randomized, controlled, non-inferiority trial of ceftaroline–fosamil 600 mg every 8 hours versus vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and soft tissue infection with systemic inflammatory response or underlying comorbidities. J Antimicrob Chemother 71: 3575–3584
 77. Low DE, File TM Jr, Eckburg PB, Talbot GH, David Friedland H, Lee J, Llorens L, Critchley IA, Thye DA, FOCUS 2 investigators, (2011) FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, phase 3 trial of the efficacy and safety of ceftaroline–fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 66: iii33–44
 78. File TM, Jr., Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, Llorens L, Critchley I, Thye D, (2010) Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline–fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 51: 1395–1405
 79. Zhong NS, Sun T, Zhuo C, D’Souza G, Lee SH, Lan NH, Chiang CH, Wilson D, Sun F, Iaconis J, Melnick D, (2015) Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. Lancet Infect Dis 15: 161–171
 80. Lodise TP, Anzueto AR, Weber DJ, Shorr AF, Yang M, Smith A, Zhao Q, Huang X, File TM, (2015) Assessment of time to clinical response, a proxy for discharge readiness, among hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received either ceftaroline–fosamil or ceftriaxone in two phase 3 FOCUS trials. Antimicrob Agents Chemother 59: 1119–1126
 81. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, Marjanek Z, Pareigis AJ, Reis G, Scheeren TW, Sanchez AS, Zhou X, Saulay M, Engelhardt M, (2014) A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 59: 51–61
 82. Muller AE, Punt N, Mouton JW, (2014) Exposure to ceftobiprole is associated with microbiological eradication and clinical cure in patients with nosocomial pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 58: 2512–2519
 83. Zasowski EJ, Trinh TD, Claeys KC, Casapao AM, Sabagha N, Lagnf AM, Klinker KP, Davis SL, Rybak MJ, (2017) A multicenter observational study of ceftaroline–fosamil for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother [in press]
 84. Corrado ML, (2010) Integrated safety summary of CANVAS 1 and 2 trials: phase 3, randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline–fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother 65: iv67–iv71
 85. Furtek KJ, Kubiak DW, Barra M, Varughese CA, Ashbaugh CD, Koo S, (2016) High incidence of neutropenia in patients with prolonged ceftaroline exposure. J Antimicrob Chemother 71: 2010–2013
 86. Georges B, Conil JM, Seguin T, Ruiz S, Minville V, Cougot P, Decun JF, Gonzalez H, Houin G, Fourcade O, Saivin S, (2009) Population pharmacokinetics of ceftazidime in intensive care unit patients: influence of glomerular filtration rate, mechanical ventilation, and reason for admission. Antimicrob Agents Chemother 53: 4483–4489
 87. Tattevin P, Boutoille D, Vitrat V, Van Grunderbeeck N, Revest M, Dupont M, Alfandari S, Stahl JP, (2014) Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: a multicentre observational study. J Antimicrob Chemother 69: 2010–2013